

Aus dem Pathologischen Institut
der Städtischen Krankenanstalten Esslingen a.N.

Direktor: Privatdozent Dr. med. G. Schneider
und der

Augenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. O.-E. Lund

PIGMENTIERTE TUMOREN DER KONJUNKTIVA AUS
PATHOLOGISCH-HISTOLOGISCHER UND KLINISCHER SICHT

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manfred-Raymond Felenda

aus

Esslingen

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. G. Schneider

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. O.-E. Lund

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.74



Für das freundliche Entgegenkommen und die Überlassung sämtlicher Unterlagen aus der Augenklinik möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. O.-E. Lund und bei Herrn Privatdozent Dr. med. I. Wallow für die wissenschaftliche Beratung herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinem verehrten Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. med. Gerhard Schneider, für die Überlassung des interessanten Themas sowie die wertvollen Anregungen, mit denen er mich bei der Gestaltung dieser Arbeit unermüdlich unterstützt hat.

INHALT

Seite

I. Einleitung	1
II. Die Geschichte der Musik	2
III. Die Entwicklung der Musik	3
IV. Die Musik in der Gegenwart	4
V. Die Musik in der Zukunft	5
VI. Die Musik als Kunst	6
VII. Die Musik als Wissenschaft	7
VIII. Die Musik als Erziehung	8
IX. Die Musik als Therapie	9
X. Die Musik als Sport	10
XI. Die Musik als Religion	11
XII. Die Musik als Politik	12
XIII. Die Musik als Wirtschaft	13
XIV. Die Musik als Kultur	14
XV. Die Musik als Gesellschaft	15
XVI. Die Musik als Mensch	16
XVII. Die Musik als Welt	17
XVIII. Die Musik als Leben	18
XIX. Die Musik als Liebe	19
XX. Die Musik als Tod	20
XXI. Die Musik als Ewigkeit	21
XXII. Die Musik als Glück	22
XXIII. Die Musik als Schmerz	23
XXIV. Die Musik als Hoffnung	24
XXV. Die Musik als Trauer	25
XXVI. Die Musik als Freude	26
XXVII. Die Musik als Weisheit	27
XXVIII. Die Musik als Macht	28
XXIX. Die Musik als Liebe	29
XXX. Die Musik als Tod	30
XXXI. Die Musik als Ewigkeit	31
XXXII. Die Musik als Glück	32
XXXIII. Die Musik als Schmerz	33
XXXIV. Die Musik als Hoffnung	34
XXXV. Die Musik als Trauer	35
XXXVI. Die Musik als Freude	36
XXXVII. Die Musik als Weisheit	37
XXXVIII. Die Musik als Macht	38
XXXIX. Die Musik als Liebe	39
XL. Die Musik als Tod	40
XLI. Die Musik als Ewigkeit	41
XLII. Die Musik als Glück	42
XLIII. Die Musik als Schmerz	43
XLIV. Die Musik als Hoffnung	44
XLV. Die Musik als Trauer	45
XLVI. Die Musik als Freude	46
XLVII. Die Musik als Weisheit	47
XLVIII. Die Musik als Macht	48
XLIX. Die Musik als Liebe	49
L. Die Musik als Tod	50
LXI. Die Musik als Ewigkeit	51
LXII. Die Musik als Glück	52
LXIII. Die Musik als Schmerz	53
LXIV. Die Musik als Hoffnung	54
LXV. Die Musik als Trauer	55
LXVI. Die Musik als Freude	56
LXVII. Die Musik als Weisheit	57
LXVIII. Die Musik als Macht	58
LXIX. Die Musik als Liebe	59
LXX. Die Musik als Tod	60
LXXI. Die Musik als Ewigkeit	61
LXXII. Die Musik als Glück	62
LXXIII. Die Musik als Schmerz	63
LXXIV. Die Musik als Hoffnung	64
LXXV. Die Musik als Trauer	65
LXXVI. Die Musik als Freude	66
LXXVII. Die Musik als Weisheit	67
LXXVIII. Die Musik als Macht	68
LXXIX. Die Musik als Liebe	69
LXXX. Die Musik als Tod	70
LXXXI. Die Musik als Ewigkeit	71
LXXXII. Die Musik als Glück	72
LXXXIII. Die Musik als Schmerz	73
LXXXIV. Die Musik als Hoffnung	74
LXXXV. Die Musik als Trauer	75
LXXXVI. Die Musik als Freude	76
LXXXVII. Die Musik als Weisheit	77
LXXXVIII. Die Musik als Macht	78
LXXXIX. Die Musik als Liebe	79
LXXXX. Die Musik als Tod	80
LXXXXI. Die Musik als Ewigkeit	81
LXXXXII. Die Musik als Glück	82
LXXXXIII. Die Musik als Schmerz	83
LXXXXIV. Die Musik als Hoffnung	84
LXXXXV. Die Musik als Trauer	85
LXXXXVI. Die Musik als Freude	86
LXXXXVII. Die Musik als Weisheit	87
LXXXXVIII. Die Musik als Macht	88
LXXXXIX. Die Musik als Liebe	89
LXXXXX. Die Musik als Tod	90
LXXXXXI. Die Musik als Ewigkeit	91
LXXXXXII. Die Musik als Glück	92
LXXXXXIII. Die Musik als Schmerz	93
LXXXXXIV. Die Musik als Hoffnung	94
LXXXXXV. Die Musik als Trauer	95
LXXXXXVI. Die Musik als Freude	96
LXXXXXVII. Die Musik als Weisheit	97
LXXXXXVIII. Die Musik als Macht	98
LXXXXXIX. Die Musik als Liebe	99
LXXXXXX. Die Musik als Tod	100

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I EINLEITUNG	1
II UNTERSUCHUNGSGUT	2
III DIAGNOSTISCHE EINTEILUNG DER PIGMENTTUMOREN	4
IV KASUISTIK VON 11 FÄLLEN	11
Zusammenfassung des histologischen und klinischen Bildes	21
V ÜBER HÄUFIGKEIT, LOKALISATION UND KLINISCHES BILD VON PIGMENTTUMOREN DER KONJUNKTIVA	25
Pathologisch-histologische Merkmale und Lokalisation von 83 Fällen	25
Lebensalter und Geschlecht	31
Latenz zwischen Erstbeobachtung und Entfernung	31
Klinische Merkmale	35
VI DISKUSSION	39
Histogenese unter Berücksichtigung der Augenentwicklung	41
Bedeutung der funktionalen Aktivität	43
Besonderheiten des konjunktivalen Naevus	45
Therapie	52
Prognose	53
Klinische Leitsätze	54
VII ZUSAMMENFASSUNG	55
VIII LITERATURVERZEICHNIS	56

I. EINLEITUNG

Für die Praxis und für den Histopathologen stellen die Pigmenttumoren der Haut eine erhebliche Problematik hinsichtlich ihrer Dignität dar, noch schwieriger wird die Situation bei den konjunktivalen Tumoren mit mehr oder weniger starker Pigmenteinlagerung. Für ihre Dignität und Entstehung bietet sich immer wieder ein Vergleich zu den dermalen Pigmenttumoren an. So hat erst in den letzten Jahrzehnten besonders REESE (1953) eine vergleichende Betrachtung von konjunktivalen und dermalen Pigmenttumoren durchgeführt. Er hat die bisher erarbeiteten Klassifizierungen der Hauttumoren auch auf die konjunktivalen Pigmenttumoren ausgedehnt.

Nachdem früher vor allem MIESCHER (1927) fließende Übergänge für Pigmenttumoren der Haut vom Junktionsnaevus zum malignen Melanom postuliert hat, bestehen heute in der dermatologischen Literatur schärfer gefaßte Begriffsbestimmungen, die auch für die Beurteilung der pigmentierten Tumoren der Konjunktiva angewendet werden sollen.

In dieser Arbeit sollen anhand histologischer Präparate von Pigmentnaevi der Konjunktiva die Morphologie dieser Pigmenttumoren aufgezeigt werden und anhand einer statistischen Erfassung von 83 Fällen das Vorkommen, die Altersverteilung und der makroskopische und mikroskopische Befund aufgezeigt werden. Dabei wird auf pathogenetische Gesichtspunkte und die Kriterien der Dignität näher eingegangen, was in Hinblick auf die Therapie und Prognose von entscheidender Bedeutung ist.

II. UNTERSUCHUNGSGUT

Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Esslingen wurden von 1968 bis 1972 insgesamt 11 Excisionen aus der Konjunktiva verwertet, die klinisch als Tumor imponierten. Im einzelnen handelt es sich um: 8 Pigmentnaevi, ein Dermoid, eine versprengte Knocheninsel, ein tubuläres Adenom der Konjunktiva.

Das Untersuchungsgut wurde mittels therapeutischer Excision von der Konjunktiva gewonnen, wobei besonders auf totale Entfernung des Tumors geachtet wurde. Diese zum Teil nur wenige Millimeter messenden Gewebstücke wurden in 4 %-igem, ungepufferten Formalin fixiert. Im Pathologischen Institut wurden die Präparate in Paraffin eingebettet und beim Schneiden darauf geachtet, daß ein möglichst großer Bereich des Tumors auf die Schnittebene gelangt. Dazu wurden 4 bis 8 Stufenschnitte mit einer Schnittdicke von 5 μ angefertigt. Eine Routinefärbung mit Hämatoxylin-Eosin (HE) wurde in allen Fällen durch eine Färbung nach van Gieson und eine Eisenfärbung ergänzt. Zur speziellen Darstellung von Faserstrukturen wurde auch die Silberimprägnation nach LENDRUM angewandt.

Zusätzlich wurden von der Augenklinik der Universität München aus der Sammlung des Pathologischen Labors der Klinik insgesamt 106 Fälle von Pigmenttumoren aus den Jahren 1969 bis 1971 ermittelt. Hiervon erwiesen sich 83 Fälle durch ausführliche klinische Beschreibung und pathologische Befunde zur Aufstellung einer statistischen Skala geeignet.

Es wurden lediglich konjunktivale Veränderungen ausgewählt und von Pigmenttumoren am Oberlid und Unterlid nur Geschwülste an der Lidkante einbezogen.

III. DIAGNOSTISCHE EINTEILUNG

Zur Ordnung nach pathologisch-histologischen Gesichtspunkten erschienen die von LEVER (14) sowie die von ALLEN und SPITZ (1,2) für die Pigmenttumoren der Haut und die von REESE (22) im wesentlichen für die konjunktivalen Geschwülste eingeführten Einteilungen brauchbar. Sie unterscheiden entsprechend der Lokalisation der pigmentierten Zellnester den Junktionsnaevus vom korialen Naevus und definieren den Compoundnaevus als eine Kombination von Junktionsnaevus und korialem Naevus. In ähnlicher Weise spricht BRAUN-FALCO bei den dermalen Pigmentnaevi vom Typ des epidermalen Naevuszellnaevus, des dermalen Naevuszellnaevus und des epidermo-dermalen Naevuszellnaevus. Wenn so das Verhalten der Naevuszellen zum epidermalen Band und zur Lederhaut eine ausschlaggebende Rolle spielt, so erscheint für die Dignität dieser Hauttumoren vor allem das Verhalten an der Grenze zwischen Epidermis und Dermis von wesentlicher Bedeutung.

Kommt es an der Junktionsgrenze von Epithel zur Dermis in der Basalschicht zu einer nesterartigen Anordnung von Naevuszellen, so spricht man von einer junktionalen Aktivität. MASSON (18a) vermutet, daß die aus Melanozyten umgewandelten Naevuszellen zuerst intraepithelial und nesterförmig wuchern und später in das Korium abtropfen können.

1. Junktionsnaevus

Er zeigt nur in der Basalschicht des Epithels gelegene oder auch von dort ausgebreitete Naevuszellnester, die mehr oder weniger groß sind, ohne daß eine Abtropfung beobachtet wird. LEVER (14) rechnet jedoch, wenn schon wenige Naevuszellen abgelöst vom

Epithel in der Dermis erscheinen, auch diese Form noch zu den Junktionsnaevi. REESE (22) und ebenso ALLEN (3) verstehen als Junktionsnaevi lediglich die intraepitheliale Naevuszellproliferation an der Junktionsgrenze ohne Abtropfung. REESE (22) beschreibt, daß Junktionsnaevi vorwiegend in der Jugend auftreten, wobei sie entweder kongenital oder in den ersten Lebensjahren entstanden sind. Damit soll das primäre Stadium jedes Pigmentnaevus der Junktionsnaevus sein.

2. Compoundnaevus

Bei ihm geht die junktionale Aktivität mit einer Abtropfung in das subepitheliale Gewebe einher, was zur Bezeichnung des kombinierten Naevus geführt hat.

3. Koriärer Naevus

Liegt keine junktionale Aktivität mehr vor, so spricht man vom koriären, ruhenden Naevus (intradermaler Naevus).

4. Juveniles Melanom

Von Interesse ist noch das juvenile Melanom, welches vor allem bei Kindern und nur zu 15 % bei Jugendlichen und Erwachsenen als Sonderform eines Compoundnaevus vorkommt. Bei Pleomorphie der Zellen sieht man mono- und multinukleäre Riesenzellen und nur selten ein entzündliches Infiltrat, auf dessen Fehlen STEIGLEDER und WELLNER (zitiert nach LEVER, 14) im Gegensatz zum malignen Melanom hingewiesen haben. Eine Prädominanz von spindelförmigen Naevuszellen unter Erhaltung von Strängen und Nestern bei geringem oder fehlendem Melaningehalt soll eine Unterscheidung vom malignen Melanom ermöglichen (SPITZ, 27).

5. Praecanceröse Melanose

Wie schon aus der Bezeichnung "junktionale Aktivität" und "ruhender Naevus" hervorgeht, taucht bei jedem Junktionsnaevus die Frage nach einer malignen Entartung bzw. eines prämaligen Stadiums auf. So unterscheidet ALLEN (1971-3) den benignen Junktionsnaevus von einem aktiven Junktionsnaevus, der erst im späteren Lebensalter auftritt und ein prämaliges Stadium darstellen soll. Eine flächige Ausbreitung läßt schon makroskopisch eine Abgrenzung gegenüber dem üblichen Naevus zu. LEVER (14) präzisiert diese Form mit einer größeren Atypie und einer Desorganisation der Naevuszellnester kenntlich an zahlreichen vakuolisierten Naevuszellen mit irregulären Kernstrukturen. Gewöhnlich ist er durch eine beträchtliche Melaninpigmentation gekennzeichnet. Außerdem ist die Junktionsgrenze etwas unregelmäßig gestaltet, ohne daß man ein Durchdringen hier im Sinne einer infiltrativen Wachstumstendenz in das subepitheliale Gebiet feststellen könnte. Eine wenn auch nur geringfügige entzündliche Begleitreaktion ist auch hier wie für alle malignen Melanome ein diagnostischer Hinweis auf erhöhte Aktivität bzw. Malignität. Von ALLEN (2) werden solche Befunde "Melanocarcinoma in situ" gedeutet. Bei REESE (22b) findet man diese Formen unter der Bezeichnung praecanceröse Melanose oder erworbener Junktionsnaevus (siehe auch BONIUK, 6), wobei dieser erst im postpubertären Alter auftritt. Gerade dieses Zwischenstadium zwischen gutartigem und bösartigem Tumor wurde in der Literatur schon von vielen Autoren beschrieben. Als Beispiel sei hier die "mélanose circonscripte précancéreuse de Dubreuilh" (Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh) aufgeführt.

Zur Problematik einer malignen Entartung bzw. eines prämaligen Stadiums hat ZIMMERMAN (32) die von REESE (22b) vorgeschlagene Unterteilung in praecanceröse Melanose, canceröse Melanose und malignes Melanom durch eine Stadieneinteilung erweitert. Dabei wird ein Stadium I als benigne, erworbene Melanose und ein Stadium II als canceröse, erworbene Melanose aufgeführt und wie die nachfolgende Tabelle zeigt, in weitere Untergruppen eingeteilt.

Stadium I: Benigne, erworbene Melanose

- A. mit minimaler junctionaler Aktivität
Hier imponieren in einzelnen Abschnitten nur Hyperpigmentation, in anderen Anhäufungen von Naevuszellen.
- B. mit ausgeprägter junctionaler Aktivität
Neben einer Hyperpigmentation stehen ein ungeordnetes Bild mit vielen Naevuszellnestern im Vordergrund. Dazu Entzündungszellen und vermehrte Gefäßsprossung.

Stadium II: Canceröse, erworbene Melanose

- A. mit minimaler Invasion
Definitionsgemäß ist dieses Stadium mit dem frühen malignen Melanom oder oberflächlichen Melanom gleichzusetzen. Das gesamte Epithel ist teilweise von sehr atypischen Melanocyten durchsetzt und zerstört. Einige Mitosen treten auf. Geringe Invasion in die Substantia propria.
- B. mit ausgeprägter Invasion.

6. Malignes Melanom

Das tiefe maligne Melanom entspricht dem Stadium II B der Einteilung von ZIMMERMAN. Es zeigt wie schon beim intraepithelialen Melanom als diagnostische Merkmale anaplastische, hydro-pische Zellen mit vergrößerten Nukleoli und Chromatinarmut.

Ein entzündlicher Randsaum ist charakteristisch. Auch treten vermehrt Melanophagen (= melaninhaltige Makrophagen) auf.

Beim fortgeschrittenen malignen Melanom ist die Pigmentation häufig in den Hintergrund getreten. Es herrscht ein starkes infiltratives Wachstum vor mit Ausbreitungstendenz in die Tiefe und über die Oberfläche hinaus. Zytologisch imponieren zwei Zelltypen, nämlich spindelförmige, sich faszikulär anordnende und polygonale Zellen (LEVER, 14). Meist sind beide Zellformen in einem Tumor vermischt. Daneben findet man auch mehrkernige Riesenzellen.

Aus dieser Einführung seien nun folgende Begriffe als Diagnosegruppen zusammengestellt:

Benigne	Junktionsnaevus	(JN)
	Compoundnaevus	(CN)
	Korialis Naevus	(KN)
	Juveniles Melanom	
Maligne	Praecanceröse Melanose	(PM)
	Malignes Melanom	(MM)

Unter weiteren Pigmenterscheinungen an der Konjunktiva sollen der hier offensichtlich seltene mesenchymale Naevus (blauer Naevus) nicht berücksichtigt werden (MONTGOMERY und KAHLER, zitiert nach REESE, 22). Häufiger soll die Melanosis oculi als angeborene, meist einseitige Hyperpigmentation aller Augenstrukturen sein (REESE, 22). Manchmal tritt sie auch erst in der Pubertät auf. Sie kann hier mangels Beobachtung außer Betracht bleiben.

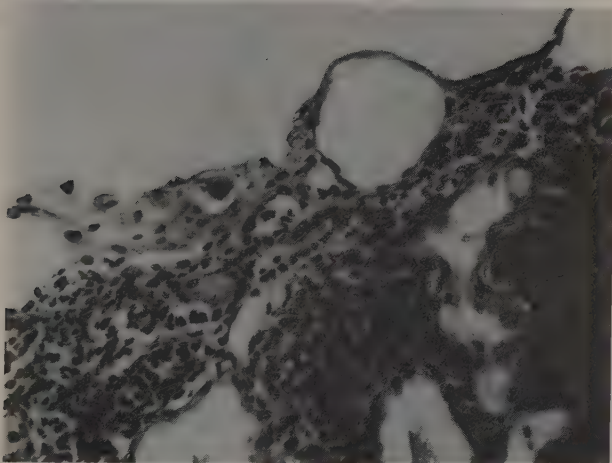


Abb.1: Compoundnaevus der Konjunktiva.

Mikrozystische Formationen zwischen
dichtgepackten Naevuszellnestern (Fall 1).

Eisenfärbung, Vergr. 300x

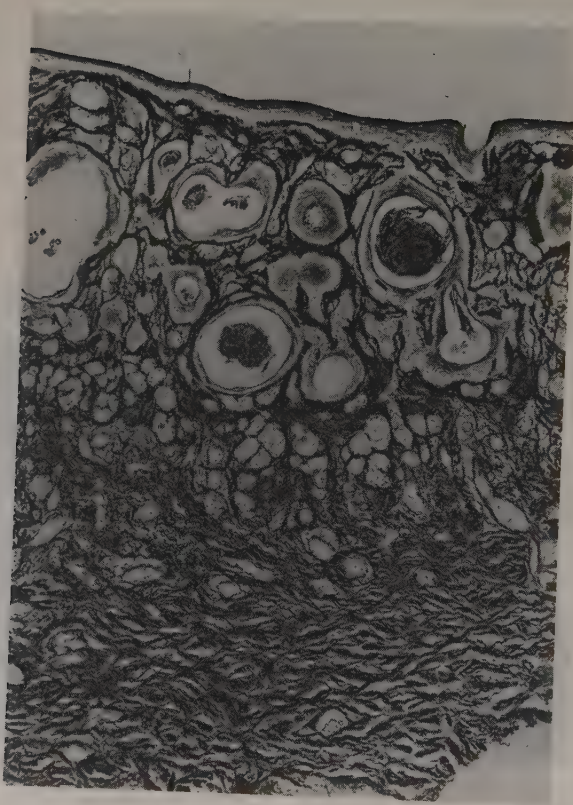


Abb.2: Compoundnaevus der Konjunktiva.

In den oberen Schichten treten Einschluß-
zysten mit drüsenartigen und haarbalgähn-
lichen Strukturen auf (Fall 1).

Silberimprägnation nach LENDRUM, Vergr. 125x

IV. KASUISTIK

Zunächst soll über die 11 eigenen Beobachtungen von konjunktivalen Tumoren einschließlich ihres klinischen Bildes berichtet werden. Dabei sollen auch differentialdiagnostische Gesichtspunkte erläutert und eine zusammenfassende Bewertung der pathologisch-histologischen Befunde gegeben werden.

Fall 1:

Bei dem 9-jährigen Mädchen bestand schon seit mehreren Jahren ein Pigmentfleck der Konjunktiva des rechten Auges (temporaler Limbus), der klinisch als Hämangiom der Konjunktiva imponierte. Nach der Excision sind bis heute keine Rezidive festzustellen.

Histologisch sieht man sowohl intraepitheliale wie auch im subepithelialen Gebiet unterschiedlich große Nester von Zellen, die von ovaler Form und ohne dendritische Fortsätze runde bis ovale Zellkerne mit deutlichem Nukleolus enthalten (Abb.1 u.2). Sie müssen als Naevuszellen angesprochen werden. Da die Nester häufig mit dem oberflächlichen Plattenepithel in Verbindung stehen, liegt eine beträchtliche funktionale Aktivität vor. Im Bereich des Tumors unter einem verschmälerten unverhornten und mehrschichtigen Plattenepithel finden sich kleinzystische und die Oberfläche vorbuckelnde Epithelformationen. Im tieferen Bereich sieht man zahlreiche drüsenartige Strukturen mit becherzellarartigen Elementen oder zystische, haarbalgähnliche Strukturen mit flachen Plattenepithelien (Abb.1). Die intraepithelial lokalisierten Naevuszellnester zeigen eine aufgelockerte, mehr diffuse Anordnung ihrer Zellen gegenüber den bereits abgetropften Naevuszellnestern, die dicht geballt vorliegen. Als Zeichen der

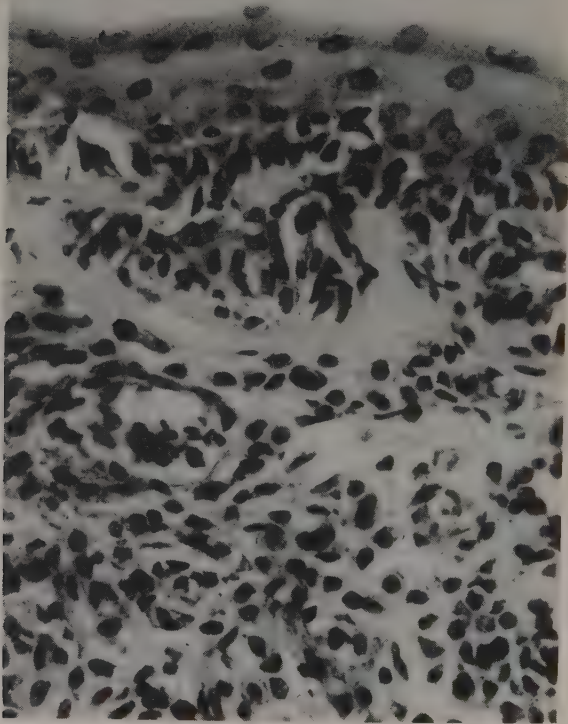


Abb.3: Compoundnaevus der Konjunktiva mit starker
junktionaler Aktivität und Segregierung
der Naevuszellen in der Tiefe (Fall 2).
Eisenfärbung, Vergr. 300x

Pigmentation des Tumors läßt sich in und um Naevuszellnester sowie intrazellulär eine feinstäubige Melaninablagerung feststellen. Zur Darstellung des bindegeweblichen Fasernetzes und des Verhaltens der Tumorzellen gegenüber dem Mesenchym (evtl. infiltratives und destruktives Wachstum) wurde eine Versilberung durchgeführt (Abb.2). Dabei zeigen sich durch argento-philas Fasergewebe gleichmäßig gegliederte Tumorareale, die nur verdrängend und nicht infiltrativ-destruierend gewachsen sind. In der Tiefe schließt sich lockeres Bindegewebe ohne entzündliche Reaktion an.

Diagnose: Compoundnaevus der Konjunktiva mit funktionaler Aktivität.

Fall 2:

Der 25-jährige Patient gibt an, daß er seit der Kindheit einen Pigmentfleck am rechten Auge habe. Der am temporalen Limbus festgestellte Tumor wird klinisch als Pigmentnaevus der Konjunktiva angesprochen und blieb nach totaler Entfernung bis jetzt rezidivfrei.

Histologisch stellt sich unter der normalen konjunktivalen Schleimhaut eine stärker pigmentierte Zone ohne funktionale Aktivität dar. In anderen Abschnitten findet man in den basalen Epithelanteilen teils stark aufgelockerte, teils dichter gepackte Nester von Naevuszellen. Streifenartige, im subkonjunktivalen Bindegewebe gelegene Naevuszellen werden in der Tiefe von größeren, grobarealisierten Naevuszellnestern abgelöst (Abb.3). In der Tiefe grenzt sich der Tumor gegen normales Bindegewebe scharf ab.

Da Zellatypien fehlen, wird die Diagnose eines Compoundnaevus

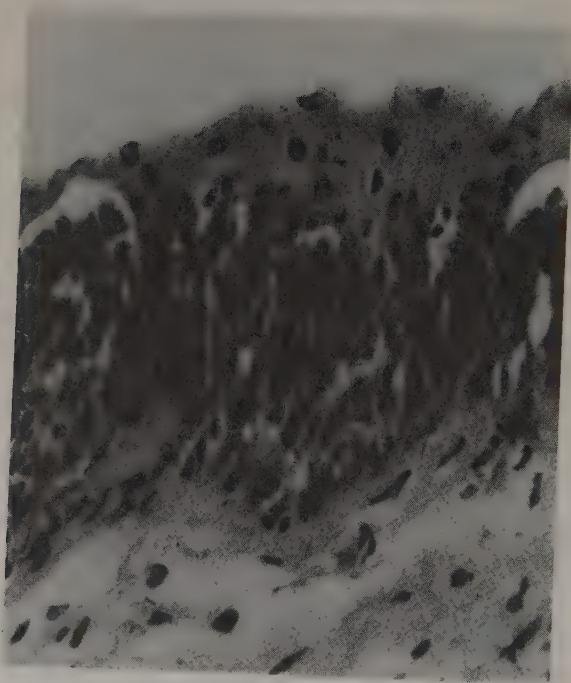


Abb.4: Junctionsnaevus der Konjunktiva
Dichte Ballen von Naevuszellen liegen an
der Verbindungsstelle zwischen Platten-
epithel und subepithlialem Bindegewebe,
dabei breite Basalmembran.

Färbung HE, Vergr. 500x

mit erheblicher junktionaler Aktivität gestellt.

Fall 3:

Bei der 18-jährigen Patientin besteht seit der Geburt ein pigmentierter Tumor am linken Auge (Limbus bei 4 h). Er wird unter der klinischen Diagnose eines Melanoms der Konjunktiva exstirpiert und bleibt rezidivfrei.

Das histologische Präparat läßt ein breites, unverhorntes und mehrschichtiges Plattenepithel erkennen. Die oberen Zonen sind gleichmäßig geschichtet. Darunter sieht man oft bis an die Oberfläche reichende Naevuszellnester. An der Grenze zum subepithelialen Bindegewebe findet keine Abtropfung oder Infiltration statt (Abb.4). Eine geringe entzündliche Begleitreaktion und eine starke Durchsetzung mit Melaningranula im gesamten Epithel weisen auf Aktivität der Veränderung. Indessen fehlt für die histologische Diagnose einer praecancerösen Melanose jegliche Zellatypie, wie Chromatinarmut und Vergrößerung der Nukleoli (vergleiche REESE, 22b).

Diagnose: gutartiger Junktionsnaevus der Konjunktiva (vollends, da schon seit Geburt).

Fall 4:

Bei dem 12-jährigen Mädchen beobachtete der Augenarzt am linken Auge (temporaler Limbus) einen Pigmentnaevus der Konjunktiva, der schon längere Zeit bestand. Postoperativ kein Rezidiv.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt in einem unverhornten, mehrschichtigen Plattenepithel eine basalwärtige, starke Anhäufung von Naevuszellen in mikrozystischer Form, die fast bis an die Oberfläche reicht. Auch sind noch Naevuszellnester mit

erheblicher Auflockerung ihrer Struktur zu erkennen. Subepithelial sieht man vereinzelte, geballte Naevuszellnester, die noch in enger Verbindung mit dem Epithel stehen. Man kann deshalb auf eine starke junctionale Aktivität schließen. Insbesondere intradermal liegt eine intensive Pigmentation vor, indem fein- bis grobkörnige Melaninbrocken diffus verteilt sind. Abgesehen von einer schwachen entzündlichen Reaktion sind zytologische Kennzeichen der Malignität wie Atypien, Mitosen und Riesenzellen nicht vorhanden.

Diagnose: Compoundnaevus der Konjunktiva mit junctionaler Aktivität.

Fall 5:

Am linken Auge des 19-jährigen Patienten besteht an der Karunkel seit mehreren Jahren ein melanotischer Tumor, der als Melanom der Karunkel gedeutet wird.

Die histologische Untersuchung erbringt neben der Feinstruktur einer Karunkel ausschließlich unter dem unverhornten, mehrschichtigen Plattenepithel gelegene Naevuszellnester. Die Naevuszellen sind mit dunkel gefärbten Kernen versehen und in der oberen Region stark pigmentiert. Die Basalschicht des Epithels zeigt eine dichte Struktur, die aus bandförmig gelegenen Naevuszellen besteht, ohne daß eine nesterförmige Anordnung festzustellen wäre. Die Zellnester liegen um die von Becherzellen ausgekleideten Drüsenstrukturen ohne Merkmale eines infiltrativen Wachstums.

Diagnose: Compoundnaevus der Karunkel mit geringer junctionaler Aktivität.

Fall 6:

Bei dem 4 Jahre alten Mädchen wurde klinisch ein Basaliom der Bindehaut des linken Auges diagnostiziert und total exstirpiert. Der Tumor bestand seit etwa zwei Jahren.

Histologisch findet man in der basalen Zone eines unverhornten und mehrschichtigen Plattenepithels kleine Naevuszellnester und gleichartige Zellhäufchen im subepithelialen Bindegewebe. Ein enger Kontakt der Tumornester mit dem Plattenepithel läßt auf eine starke junctionale Aktivität schließen. Auffallenderweise keine Melanineinlagerung.

Bei regelhafter Zellstruktur wird die Diagnose eines pigmentfreien Compoundnaevus der Konjunktiva mit starker junctionaler Aktivität gestellt.

Fall 7:

Bei dem 6-jährigen Mädchen wird klinisch die Diagnose eines Naevus der Konjunktiva gestellt. Der Tumor liegt am nasalen Limbus des rechten Auges. Er konnte bis jetzt rezidivfrei total exstirpiert werden.

Histologisch finden sich intraepithelial und subepithelial gelegene Naevuszellnester in alveolärer Anordnung mit starker junctionaler Aktivität. Bei erheblicher Melanineinlagerung zeigen sich keine Zellatypien, sodaß eine praecanceröse Melanose unwahrscheinlich ist.

Diagnose: Compoundnaevus der Konjunktiva.

Fall 8:

Der 34 Jahre alte Türke gibt an, daß er seit 5 Jahren einen braunen Fleck am rechten Auge habe. Unter der Diagnose eines Melanoms der Konjunktiva wird der an der Plica semilunaris

und Karunkel gelegene, scharf abgegrenzte Tumor exstirpiert. Mikroskopisch sieht man vorwiegend subepithelial ausgebreitete, aber direkt an die Junktionsgrenze anstoßende Formationen von Naevuszellen, die zum Teil in grobgeballten Nestern auftreten und bis weit in die Tiefe reichen. In das epidermale Band sind nur wenige Naevuszellnester und vor allem im Stratum basale auch einzelne Naevuszellen eingestreut. Dem Entnahmeort entsprechend zeigt die Konjunktiva reichlich Becherzellen. Im subepithelialen Tumorbereich liegen zwischen den Naevuszellnestern drüsenähnliche oder zystenartige Gebilde, vergleichbar mit "pseudoepithelialen Wucherungen" (REESE, 22). Vorwiegend in den oberen Schichten des Tumors erkennt man eine erhebliche Pigmenteinlagerung. Die typischen Naevuszellen zeigen dicht anfärbbare, runde bis ovale Kerne und keine Mitosen. Eine entzündliche Reaktion besteht nicht.

Diagnose: Pigmentierter Compoundnaevus der Konjunktiva.

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung sollen noch als Tumor imponierende Prozesse auf dem Boden einer Mißbildung bzw. Gewebeversprengung vorgestellt werden.

Fall 9:

Bei dem 26-jährigen Patienten wurde klinisch eine tumorartige, nicht pigmentierte Vorwölbung der Plica semilunaris des rechten Auges festgestellt, die mit Haaren versehen war. Der Tumor bestand seit einigen Jahren. Er wurde total entfernt.

Das Operationspräparat zeigt histologisch unter normalem Plattenepithel der Konjunktiva eine haarbalgähnliche, mit Talgdrüsen ausgestattete Struktur. Im Bereich eines ausgereiften Haar-

balges ergeben sich nur geringfügige chronisch-entzündliche Infiltrate unspezifischer Natur.

Diagnose: Dermoid der Konjunktiva.

Nach ZIMMERMAN (12, 31) zählen diese Dermoiden zu den choriostomatösen Fehlbildungen, die GANS und STEIGLEDER (10) als Mißbildung durch Gewebeversprengung erklären.

Fall 10:

Bei dem 4-jährigen Mädchen wurde klinisch eine hellgraue Verhärtung an der Konjunktiva des linken Auges im oberen, temporalen Abschnitt beobachtet, die als kleines Lipom angesprochen wurde.

Histologisch fällt im subkonjunktivalen Bindegewebe nach Entkalkung des Präparates eine halbmondförmige, kompakte Knochenlamelle mit zarten Kittlinien und unauffälligen Osteozyten auf, sodaß die pathologisch-histologische Diagnose einer versprengten Knocheninsel in der Konjunktiva gestellt wird.

VELHAGEN (29) nennt diese Mißbildung Osteom der Konjunktiva und zählt sie zu den Dermoiden. LEVER (14) rechnet zu den aus einer embryonalen Keimversprengung hervorgegangen, heterotopen Tumoren das Osteom in Form von naevoiden Tumoren oder Hamartomen, während alle sekundären, metaplastischen Knochenformationen hier nicht zugeordnet werden sollen.

Fall 11:

An der Konjunktiva des linken Auges wird bei dem 4-jährigen Mädchen im nasalen Bereich eine hellgraue bis rötliche Vorbuckelung beobachtet und als Hämangiom gedeutet.

Histologisch erkennt man in der subepithelialen Zone ein sich

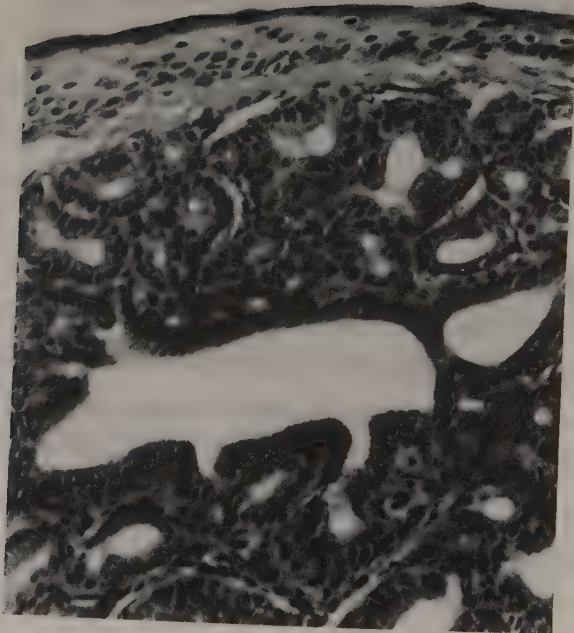


Abb.5: Tubuläres Adenom der Konjunktiva.
(Fall 11)

Färbung HE, Vergr. 300x

lappchenförmig ausbreitendes Drüsenparenchym mit tubulären Formationen und ohne entzündliche Infiltrate (Abb.5). Bei Ähnlichkeit zu einer Tränendrüse könnte es sich um akzessorische bzw. versprengte Tränendrüsenareale handeln.

Diagnose: Tubuläres Adenom der Konjunktiva.

Nach LEVER (14) sind tubuläre Adenome in die Gruppe der organoiden Hamartome einzuordnen. GANS und STEIGLEDER (10) erklären sie als Mißbildung durch falsche Gewebsmischung.

Die zur Differentialdiagnose vorgestellten Fälle 9 bis 11 müssen als Gewebemißbildungen auf kongenitaler Grundlage bzw. Heterotopien aufgefaßt werden. Während sich der Pigmentnaevus aus einer tumorspezifischen Zellart - nämlich Naevuszellen - zusammensetzt, handelt es sich bei diesen Fällen um "falsch lokalisierte" Organstrukturen.

Fassen wir die histologische Befunderhebung zusammen, so findet sich bei 7 der 8 Pigmentnaevi eine mehr oder weniger stark ausgeprägte junktionale Aktivität in Verbindung mit in die Tiefe abgetropften Naevuszellnestern, sodaß mit Ausnahme des Falles 3 ein Compoundnaevus in diesen Fällen diagnostiziert werden konnte. Bei dem eben erwähnten Fall handelt es sich um einen Junctionsnaevus. Die Ausbreitung dieser Compoundnaevi war unterschiedlich tief und ohne wesentliche Zellatypie, sodaß alle Tumoren unserer Beobachtung als gutartig bezeichnet worden sind.

Dem Entnahmeort entsprechend ist bei dem konjunktivalen Naevus die Plattenepithelzone gar nicht selten mit Becherzellen versehen. Eine Neigung zu zystischen und fast drüsenartigen Formatio-

nen tritt besonders deutlich bei Fall 1 hervor. Sie kann gleichfalls als besondere Reaktion standortbedingt sein. Andererseits ist aber zu diskutieren, ob nicht diese Ausdifferenzierung bereits zur Tumorentwicklung gehört. REESE (22) beschreibt diese Veränderungen als pseudoepitheliale Umwandlungen, die er in zwei Drittel seiner untersuchten Fälle fand. 50 % der Fälle zeigen bei ihm eine zystische Gestalt von beträchtlicher Größe. Bei unseren Untersuchungen zeigten zwei Fälle von Becherzellen ausgekleidete, tubuläre Formationen, wie sie von HAUSCHILD und LODEMANN (zitiert nach SCHIECK und BRÜCKNER, 26) als Naevus pigmentosus cysticus und Naevus pigmentosus glandulosus schon 1925 für die Konjunktiva beschrieben sind.

Nur in zwei Fällen war eine Pigmentation nicht nachzuweisen, während bei den übrigen Melanin in Form von mehr oder weniger großen Körnchen beobachtet worden ist. Es liegt oft extrazellulär und dann in den oberen Regionen unter dem Epithel.

REESE (22) findet in zwei Drittel von 50 konjunktivalen Naevi eine Pigmentation.

Die entzündliche Begleitreaktion als eventueller Hinweis auf ein malignes Wachstum (MIESCHER, 19) wurde nur bei einem Junktionsnaevus und einem wenig ausgebreiteten Compoundnaevus beobachtet. Es ergaben sich nämlich im subepithelialen Bindegewebe geringe Infiltrate mit Lymphozyten und Plasmazellen. REESE (22) hat bei 20 % seiner Compoundnaevi eine unter und neben dem Tumor gelegene Anhäufung von Lymphozyten und Plasmazellen beschrieben.

Was das klinische Bild betrifft, so waren die Pigmentflecke in der Hälfte der Fälle am temporalen Limbus lokalisiert. Außerdem

fanden sich zwei Karunkelnaevi und zwei am nasalen Limbus gelegene Pigmentnaevi. In 4 Fällen war das linke und in 4 Fällen das rechte Auge betroffen. Die nicht als Pigmentnaevus verifizierten, tumorartigen Veränderungen (Fälle 9 bis 11) waren ohne Prädilektion an der Plica semilunaris, im oberen temporalen Abschnitt und schließlich im nasalen Bereich lokalisiert. In der Verteilung der Altersgruppen und des Geschlechts fällt auf, daß die weiblichen Patienten weit überwiegen und bei überwiegend kindlichem bis jugendlichem Alter auch die älteren Patienten nicht das 34. Lebensjahr überschritten hatten.

Hinsichtlich der Behandlung ist zu sagen, daß bei allen Fällen eine totale Excision des Tumors möglich war und bis jetzt Rezidive nicht beobachtet worden sind. Auch REESE (22) spricht sich für ein operatives Vorgehen aus und ist gegenüber einer Bestrahlung der Pigmentnaevi zurückhaltend, da sich Naevuszellen als strahlenresistent erwiesen haben und durch eine Bestrahlung sogar Pigment freigesetzt werden kann, welches er im tiefen Bindegewebe unterhalb des Tumors vorfinden konnte.

Diagnosegruppe	Anzahl	%-gesamt	weibl.	männl.
Junktionsnaevus	5	6,0 %	3	2
Compoundnaevus	58	70,0 %	30	28
Korialis Naevus	9	10,8 %	6	3
Praecanceröse Melanose	2	2,4 %	1	1
Malignes Melanom	9	10,8 %	6	3
Insgesamt	83	100,0 %	46	37

Tab. I: Gliederung des gesamten Untersuchungsmaterials
in Diagnosegruppen.

V. HÄUFIGKEIT, LOKALISATION UND KLINISCHES BILD
VON PIGMENTTUMOREN DER KONJUNKTIVA

Als Ergänzung zu der eigenen Kasuistik soll noch über eine Auswertung von 83 Fällen aus dem Untersuchungsgut der Universitäts-Augenklinik München berichtet werden. Dabei ging es vor allem um eine Einteilung nach pathologisch-histologischen Kriterien, sowie um die Lokalisation und das klinische Bild der Pigmenttumoren. Schließlich soll eine Aufteilung nach Geschlecht und Alter der Patienten vorgenommen werden. Von Interesse war auch der Zeitpunkt der Erstbeobachtung und der operativen Entfernung des Tumors.

Eine Einteilung nach pathologisch-histologischen Merkmalen zeigt, daß 58 Fälle (70,0 % des Untersuchungsguts) in die Sparte der Compoundnaevi eingeordnet sind, während die Gruppe der Junktionsnaevi nur mit 5 Fällen (6 %) vertreten ist. Bei 9 Pigmenttumoren (10,8 %) handelte es sich um koriale Naevi. Insgesamt waren demnach 72 gutartige Pigmentnaevi aufgetreten, während der Rest als praecanceröse Melanose bzw. malignes Melanom bezeichnet werden mußte (vergleiche Tab. I). Es kann hier noch erwähnt werden, daß in der Gruppe der Junktionsnaevi und der korialen Naevi in keinem Fall der Verdacht auf maligne Entartung geäußert worden ist. Dagegen wurde in der großen Gruppe der Compoundnaevi bei 5 Fällen ein "unruhiges" Bild beobachtet und in 6 Fällen sogar der Verdacht einer malignen Entartung geäußert.

Lokalisation: Durch eine genaue Beschreibung und anhand von in das Krankenblatt eingezeichneter Lokalisation des Pigmenttumors

Lokalisation	Junktions- naevus	Compound- naevus	Korialis Naevus	Praecanc. Melanose	Malig. Melanom
Auge	re li	re li	re li	re li	re li
Lidkante u.	- -	1 4	1 3	- -	- -
Lidkante o.	- -	2 3	- 1	- -	- 1
Limbus temp.	1 2	7 8	- -	2 -	1 -
Limbus nasal	- -	4 6	- -	- -	1 -
Karunkel	- 1	7 3	1 1	- -	- -
Plica semil.	- -	- 2	- -	- -	- -
Lidwinkel t.	1 -	- 2	- 1	- -	3 1
Lidwinkel n.	- -	4 2	- -	- -	- -
Tarsus unten	- -	- 3	- -	- -	1 -
ohne Angabe	- -	- -	1	- -	1
Konjunktiva	5	58	9	2	9

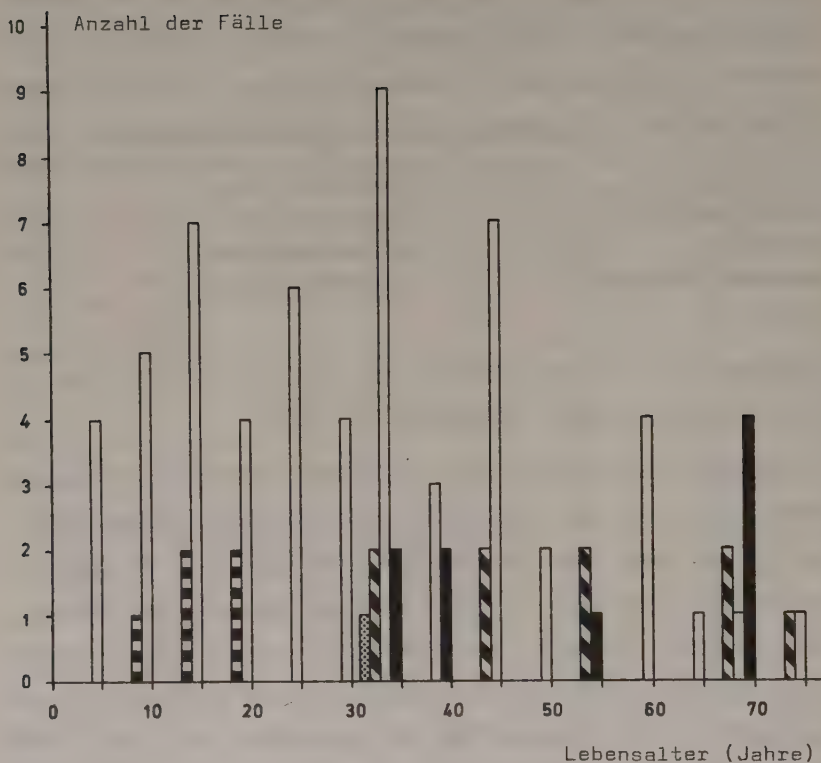
Tab. II: Lokalisation der in Tab.I aufgeführten Pigmenttumoren.

konnte eine Aufstellung über die Verteilung auf der Konjunktiva ermittelt werden. Es soll zunächst die Gruppe der benignen Pigmentnaevi zusammengefaßt und tabellarisch nach Verteilung aufgeführt werden. Dazu wurden folgende Gruppen gebildet:

Lidkante oben	Lidkante unten
Limbus temporal	Limbus nasal
Karunkel	Plica semilunaris
Lidwinkel temporal	Lidwinkel nasal
Tarsus	

Außerdem soll noch das Vorkommen am rechten und linken Auge berücksichtigt werden (vergleiche Tab. II).

Bei grober Einteilung ist eine besondere Disposition der großen Tumorguppen wie auch der einzelnen Tumorformen für das eine oder andere Auge nicht festzustellen. Hinsichtlich der Lokalisation fällt auf, daß bei den gutartigen Geschwülsten offensichtlich der temporale Limbus bevorzugt befallen wird (18 von 72 Fällen). Danach folgen der Häufigkeit nach die Karunkel und der nasale Limbus, während das maligne Melanom in 5 von 9 Fällen am temporalen Lidwinkel gefunden worden ist. Die beiden Fälle von praecanceröser Melanose waren am temporalen Limbus lokalisiert. Als interessante Erscheinung fand sich ein vom medialen Lidrand wandernder Naevus im mittleren Drittel des Unterlids. Sonst waren die Lidkante und die Plica semilunaris weniger häufig befallen (15 bzw. 2 der 83 untersuchten Fälle). Bei einer weiteren Unterteilung nach Diagnosegruppen kann ferner gezeigt werden, daß von 5 Junktionsnaevi 4 den Limbus einnehmen, während einer an der Karunkel lokalisiert war. Die Compoundnaevi verteilen sich auf alle Lokalisationsgruppen mit besonderer Akzentu-



Tab. III: Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Tumorentfernung.



Compoundnaevus



Praecanceröse Melanose



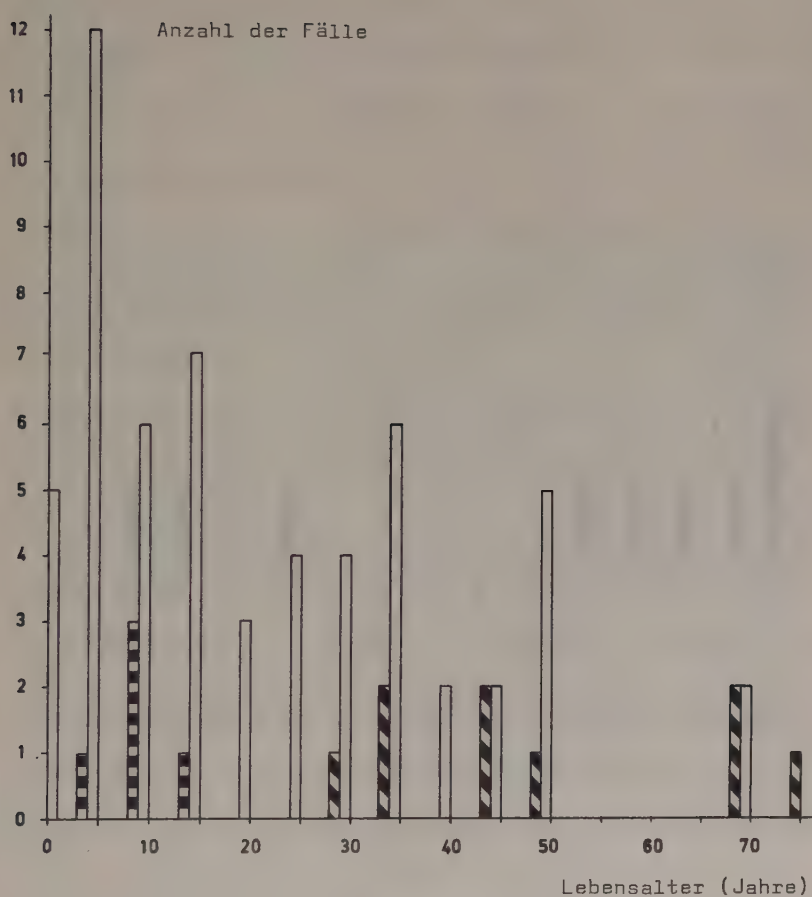
Junctionsnaevus



Malignes Melanom

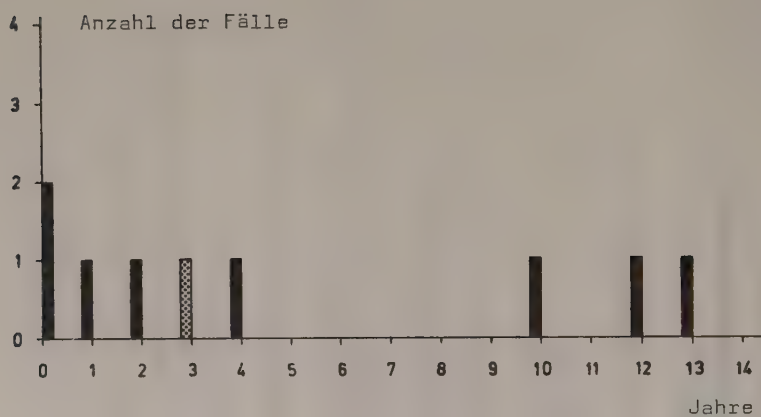


Korialer Naevus



Tab. IV: Lebensalter der Patienten bei der Erstbeobachtung
bei den gutartigen Pigmentnaevi.

 Junktionsnaevus
  Compoundnaevus
  Korialer Naevus



Tab. V: Latenz zwischen Erstbeobachtung und Operation
der malignen Pigmenttumoren.



Praecanceröse Melanose



Malignes Melanom

isierung am Limbus und an der Karunkel (25 bzw. 10). Von den 9 koriale Naevi war keiner am Limbus anzutreffen. Von ihnen befanden sich 4 auf der Unterlidkante, einer auf der Oberlidkante, zwei an der Karunkel und einer im temporalen Lidwinkel. Insgesamt kann gesagt werden, daß 28 der 72 gutartigen Pigmenttumoren am Limbus aufgetreten sind. Auch im Tarsus sind 4 Geschwülste, die histologisch in 3 Fällen Compoundnaevi und in einem Fall ein malignes Melanom ergaben, auf der Innenseite des Unterlids gesichtet worden.

Alter und Geschlecht: Das Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Tumorentfernung ist in Tab. III für die einzelnen Tumorguppen aufgetragen. Für die Compoundnaevi, welche den Hauptanteil des Untersuchungsguts ausmachen, kann gesagt werden, daß sie mit einer Häufung bis zum 35. Lebensjahr auch bis in die höchste Altersgruppe vorkommen. Demgegenüber sind die Junktionsnaevi nur bis zum 20. Lebensjahr beobachtet worden und die koriale Naevi erst ab dem 30. Lebensjahr zu finden. Die, wenn auch geringe Anzahl der malignen Geschwülste war erst ab dem 30. Lebensjahr zu beobachten mit einer deutlichen Häufung im 4. Lebensdezennium und nach dem 70. Lebensjahr.

Auf Grund der anamnestischen Angaben soll nun auch versucht werden, das Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der erstmaligen Beobachtung für die gutartigen Naevi aufzuzeigen (Tab. IV) und die Latenz zwischen Erstbeobachtung und Entfernung für die malignen Geschwülste (Tab. V). Bei der Aufschlüsselung finden sich 5 von Geburt an bestehende Pigmentflecke, die sich histologisch als Compoundnaevi darstellen. 25 Patienten zeigen ein erstes

Auftreten der Compoundnaevi bis zum 15. Lebensjahr, während der Rest in einer Häufung zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr und um das 50. Lebensjahr erstmals beobachtet worden ist. Allerdings gab es auch erst sehr spät aufgetretene Compoundnaevi. Die, wie schon Tab. III zeigte, bereits im frühen Jugendalter entfernten Junktionsnaevi waren zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr aufgetreten. Die koriale Naevi wurden frühestens im Alter von 29 Jahren und beim ältesten Patienten mit 68 Jahren bemerkt. In den 9 Fällen eines malignen Melanoms waren die anamnestischen Angaben sehr ausführlich. 4 Patienten bemerkten eine Veränderung erst nach dem 64. Lebensjahr, während 3 schon im jüngeren Alter von 17, 25 und 28 Jahren das Auftreten eines Pigmentfleckes beobachtet hatten.

Bei dem Versuch, Unterschiede im Verhalten der Pigmenttumoren hinsichtlich des Lebensalters und der Latenz zwischen Erstbeobachtung und Entfernung bei weiblichem und männlichem Geschlecht aufzuzeichnen, ergaben sich keine verwertbaren Differenzen. Zudem konnte, wie Tab. I zeigt, ein ziemlich gleichartiges Verhalten beim männlichen und weiblichen Geschlecht im Vorkommen der einzelnen Geschwulsttypen beobachtet werden.

Die Latenz zwischen Erstbeobachtung und der Operation war bei den malignen Geschwülsten für das maligne Melanom in 5 Fällen 0 bis 4 Jahre und in 3 Fällen 10 bis 13 Jahre, wobei letztere jüngere Patienten waren (vergleiche Tab. V). Von einer der beiden praecancerösen Melanosen ist bekannt, daß die Veränderung erst nach der Pubertät und zwar 3 Jahre vor der Operation im 35. Lebensjahr beobachtet worden ist.

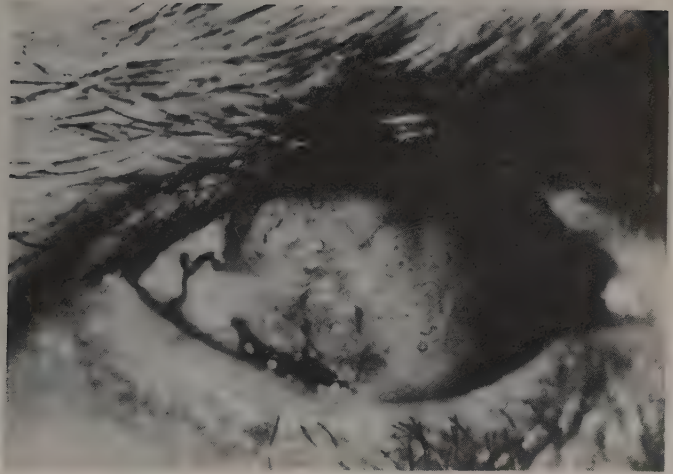


Abb.6: Malignes Melanom im fortgeschrittenen Stadium.
Temporalen Limbus des rechten Auges, kaum
pigmentiert, bei 55-jährigem Patient.

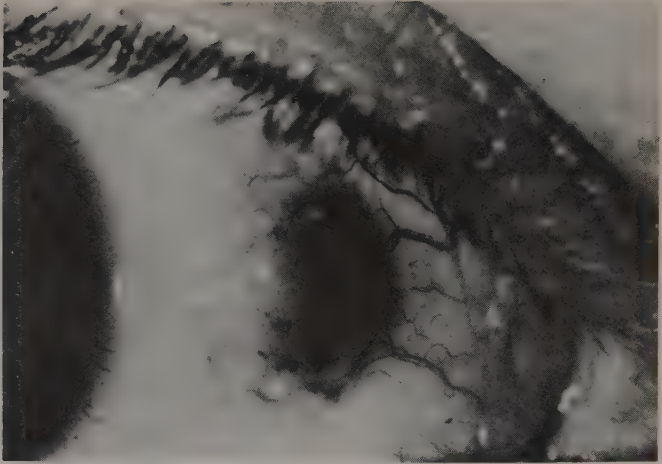


Abb.7: Malignes Melanom am nasalen Lidwinkel des rechten Auges. Bei 38-jährigem Patient seit 10 Jahren beobachtet (wahrscheinlich aus Pigmentnaevus).

Interessant sind noch Angaben über das Bestehen des Tumors bis zum Zeitpunkt der Operation. Es zeigt sich, daß alle Junktionsnaevi innerhalb von 4 Jahren excidiert worden sind. 50 % der Compoundnaevi (29 von 58 Fällen) waren innerhalb von 5 Jahren entfernt worden, während der übrige Teil noch bis zu 45 Jahren unauffällig persistierte.

Für alle anderen Diagnosegruppen findet sich fast ausschließlich eine Entfernung innerhalb einer 5-Jahresgrenze. Zwei maligne Melanome mußten schon nach Wochen oder Monaten operativ entfernt werden.

Welche Kriterien für den Patienten Anlaß zu einer operativen Entfernung des Tumors gaben, kann nur kurz referiert werden. Häufig ist in der jetzigen Anamnese erwähnt, daß eine schon länger persistierende Veränderung plötzlich durch Pigmentationszunahme oder Größenalteration auffiel. Zur Objektivierung wurden das betroffene Auge fotografisch festgehalten und bis zur Operation in mehreren Nachuntersuchungen Vergleiche angestellt. Bei Kindern wird vor allem die elterlich Sorge Anlaß zu einer augenärztlichen Untersuchung gegeben haben.

Was die klinische Diagnostik betrifft, so fällt auf, daß relativ häufig ein malignes Melanom vermutet worden ist. Auch taucht oft die Frage nach Melanose, Pigmentnaevus, Hämangiom, Epithelzyste und Dermoid auf. Im progredienten Stadium des malignen Melanoms ist, wie Abb.6 zeigt, die Malignität des Prozesses schon aus dem makroskopischen Befund abzulesen. Gelegentlich kann eine verstärkte und ungleichmäßige Gefäßzeichnung einen Hinweis auf das maligne Melanom geben (Abb.7), während die Unterscheidung

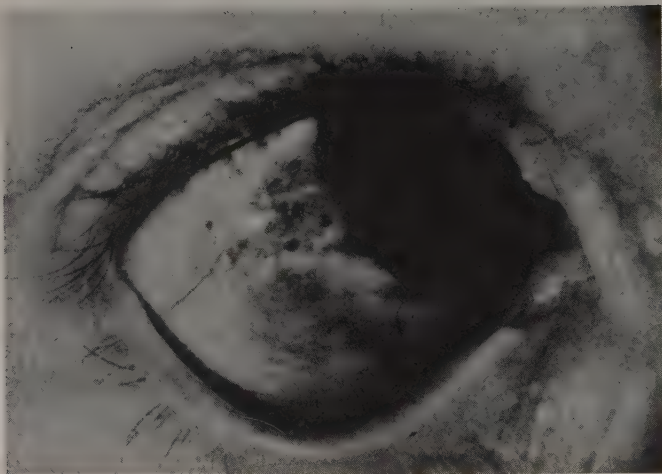


Abb.8: Stark ausgebreitete praecanceröse Melanose.

Bei einer 35-jährigen Patientin mit Befall des gesamten temporalen Limbus. Rechtes Auge, seit 3 Jahren.

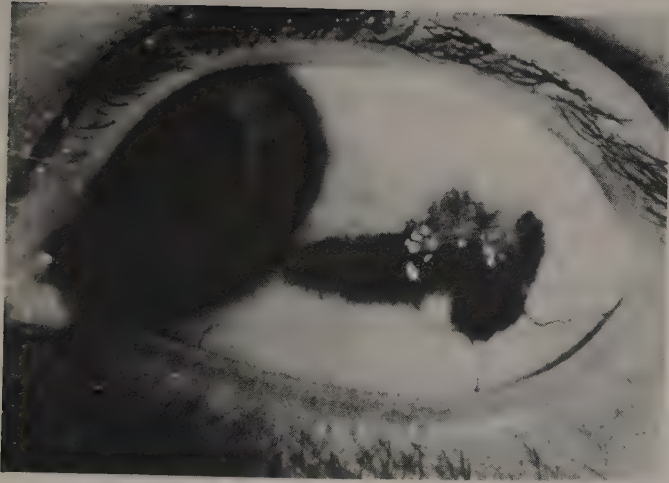


Abb.9: Compoundnaevus am temporalen Limbus.

Linkes Auge, 36-jähriger Patient, seit 4 Jahren.

zwischen praecanceröser Melanose (Abb.8) und Compoundnaevus (Abb.9) trotz der flächigen Ausbreitung der praecancerösen Melanose schwierig oder aus klinischer Sicht praktisch unmöglich erscheint. Allerdings fällt bei dem Vergleich der beiden Bilder die praecanceröse Melanose durch eine kleinherdige Pigmentierung der Umgebung auf. Auf jeden Fall sollte, wie REESE (22) betont hat, jeder verdächtige Pigmenttumor einer pathologisch-histologischen Untersuchung unterzogen werden.

VI. DISKUSSION

Geht man von einer vergleichenden Betrachtung der Pigmenttumoren der Oberhaut mit den konjunktivalen Pigmentgeschwülsten aus (vergleiche REESE, 22a), so werden auch heute noch unterschiedliche Meinungen über den Ursprung von Naevuszellen vertreten. ALLEN (2,3) hält ihre Entstehung aus den Basalzellen und Stachelzellen des Epithels für hinreichend gesichert, während MASSON 1926 die Theorie des neuroektodermalen Ursprungs der Melanozyten und Naevozyten aufgestellt hat. Seine "Neuralleistentheorie" besagt, daß mit dem Auswandern der peripheren Nerven Melanoblasten in die Epidermis gelangen und erklärt die Naevogenese aus Melanozyten. Eine Ähnlichkeit der Naevuszellnester mit den Meißnerschen Tastkörperchen und von Naevuszellen mit den Schwannschen Zellen haben diese These untermauert.

Auch konnten REESE und EHRLICH (23) in Gewebekulturen aus Zellen von uvealen Melanomen an verzweigten, polygonalen Zellen und an bipolaren, spindelförmigen Zellen eine Verwandtschaft mit den Schwannschen Zellen wahrscheinlich machen. LUND, O.-E. und KERSTING (16) fanden neben melaninhaltigen Makrophagen und epithelialen Zellen unregelmäßig geformte Zellen mit bizarren Ausläufern, die morphologisch auf eine neuroektodermale Abstammung hinwiesen. Allerdings konnte eine Ähnlichkeit weder mit Schwannschen Zellen noch mit dem Pigmentepithel der Retina festgestellt werden.

Verfolgt man die Embryogenese, so wandern die Pigmentzellen während des Aufbaus eines mehrschichtigen, verhornten Plattenepithels in der 12. bis 14. Woche als Abkömmlinge des Neuro-

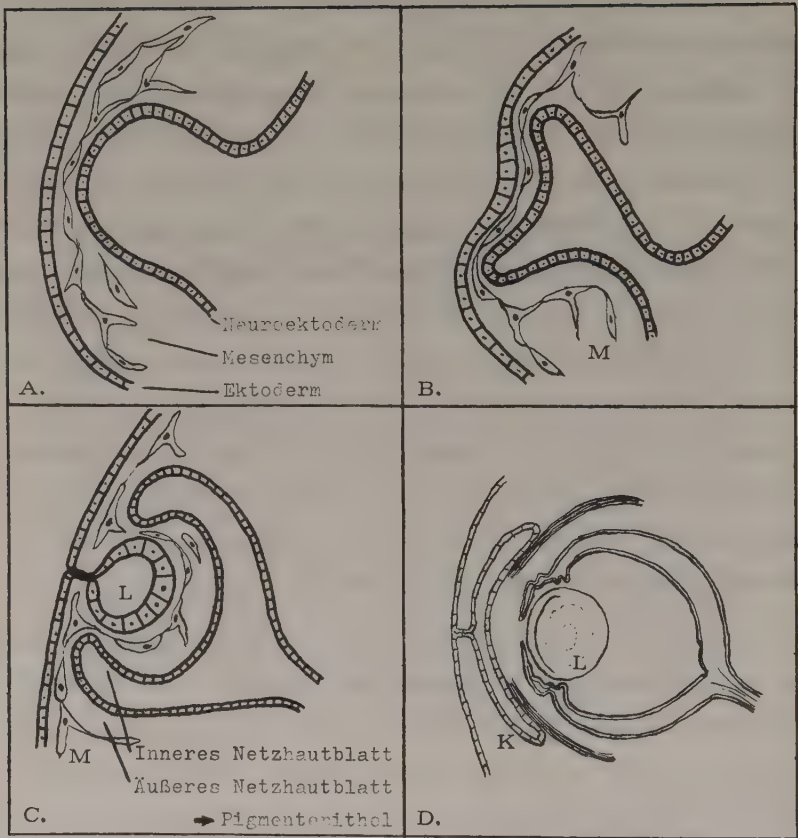


Abb.10: Augenentwicklung im Schema

- A. Ausstülpung des Vorderhirns (22 Tage)
- B. Einstülpung zum Augenbecher (28 Tage)
- C. Abschnürung der Linse (L) vom Ektoderm (33 Tage)
Das äußere Netzhautblatt bleibt während der gesamten Entwicklung durch Mesenchymschicht (M) vom Ektoderm getrennt (MANN,17, SCHIECK u. BRÜCKNER,26).
- D. Ausdifferenziertes Auge, K=Konjunktiva (16 Wochen)

ektoderms in die Basalschicht der Epidermis ein (BECKER, 5, FITZPATRICK, 9, MONTGOMERY und CORNBLEET, zitiert nach GANS und STEIGLEDER, 10). Bis Ende des 4. Embryonalmonats haben sich dann aus den dendritischen Zellen (auch clear cells) Melanozyten entwickelt, die sich mit annähernd konstanter Zahl (etwa $1000/\text{mm}^2$) in der basalen Epidermisschicht gleichmäßig verteilt vorfinden lassen. Im 5. Embryonalmonat findet schließlich die erste Pigmentation in Form einer Melaningranulabildung in den Melanozyten statt.

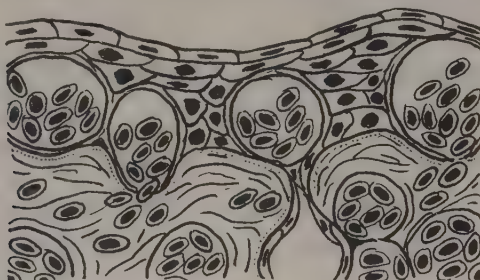
Für die Melaninbildung wird eine "Epidermale Melanin Einheit" angenommen (FITZPATRICK und MIYAMOTO, 8), die durch einen Melanozyt und umgebende Malpighizellen gebildet wird. Die Pigmentation soll durch die Produktion von Melanosomen in den Melanozyten zustande kommen, während die Malpighizelle das "inoculierte" Pigment aufnimmt (MASSON, P., 18) und als Vehikel der Melaninverteilung auch eine aktive Rolle bei der Synthese von Melanosomen einnehmen soll.

Zur Entwicklung von Pigmentveränderungen auf der Konjunktiva erscheint uns bemerkenswert, daß die Konjunktiva in gleicher Weise wie die Oberhaut neural versorgt wird und daß ebenso Melanozyten im Epithel zu finden sind (FITZPATRICK, 9), sowie ferner, daß eine Abstammung der Bindehautmelanozyten von Pigmentzellen des Augenbechers unwahrscheinlich ist (siehe Schema in Abb. 10), zumal diese nach der Geburt nicht mehr zur Melaninbildung fähig sind (BARISHAK, 4, MASSON, 18, MIYAMOTO und FITZPATRICK, 20, WALLOW und TS'0, 28). Die pigmentierten Tumoren der Konjunktiva werden also mit entsprechenden Tumoren der Epidermis vergleichbar.



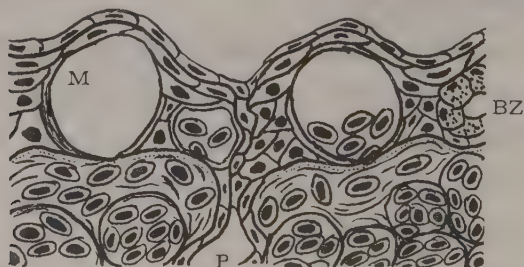
Junktionsnaevus

Bildung von Naevuszellnestern in der Basalschicht des Epithels. Keine Abtropfung von Naevuszellen.



Compoundnaevus

Auflockerung der intraepithelialen Naevuszellnester. Abgetropfte Naevuszellen im oberen Korium.



Compoundnaevus

Vermehrung der subepithelialen Naevuszellnester. Pseudoepitheliomatöse Wucherungen (P). Mikrozystische Formationen (M). Becherzellen (BZ).

Abb.11: Schematische Darstellung der junctionalen Aktivität an der Konjunktiva.

Wie bereits in der diagnostischen Einteilung (siehe Kap. III) ausgeführt, spielt hinsichtlich der Dignität der Pigmentnaevi die junktionale Aktivität eine wesentliche Rolle. Auch wird von mehreren Autoren die Auffassung vertreten, daß es Übergänge vom Junktionsnaevus zum Compoundnaevus gibt (z. B. LEVER, 14) und daß eventuell sogar der vorwiegend im höheren Lebensalter beobachtete koriale bzw. dermale Naevus das Endstadium eines Junktionsnaevus ist (REESE, 22). Es soll also noch kurz auf Theorien ihrer Pathogenese eingegangen werden.

Es stehen sich die Vorstellungen von MASSON und ALLEN hinsichtlich der Abkunft der Tumorzellen des Naevus einander gegenüber. Beide Autoren sind aber der Auffassung, daß, sei es aus den von korial eingewanderten, neuroektodermalen Melanoblasten (MASSON, 18a) oder aus modifizierten Basalzellen oder Stachelzellen hervorgegangene Elemente nach unten vorwuchern bzw. abtropfen. Lediglich für den korialen Naevus, also einen Naevus ohne jegliche junktionale Aktivität, wäre eine unmittelbare Abkunft der Tumorelemente aus liegengebliebenen, neuroektodermalen Zellen im Sinne MASSONs denkbar.

Eine schematische Darstellung der junktionalen Aktivität zeigt Abb.11. Im oberen Bild sieht man intraepithelial proliferierte Naevuszellnester, die vorwiegend an der Basalschicht des Epithels lokalisiert sind. Es entspricht dem Bild eines Junktionsnaevus. Findet eine Abtropfung von Naevuszellen in das subepitheliale Gewebe statt (mittleres Bild), so spricht man von einem Compoundnaevus. Man sieht geballte Naevuszellnester, deren typische Formation durch eine besondere Beteiligung des Mesenchym mit vor allem histiozytären Elementen induziert werden soll (GOTTRON

und SCHÖNFELD, 11). Das untere Bild stellt ein fortgeschrittenes Stadium der Abtropfung dar. Hier sind auch die beim konjunktivalen Pigmentnaevus häufig zu beobachtenden mikrozystischen Epithelformationen dargestellt. Da gar nicht selten in diesen Zysten einzelne Naevuszellen hervortreten, kann es sich um Reste von intraepithelialen Naevuszellnestern handeln. Man muß aber auch an einen Artefakt denken, obwohl gerade diese mikrozystischen Formationen für den Pigmentnaevus als benignen Tumor der Konjunktiva ziemlich charakteristisch erscheinen, zumal auch das makroskopische Bild und insbesondere bei Spaltlampeuntersuchung diese Zystchen erkennen läßt. Im Korium liegen jetzt dichtgepackte Naevuszellnester. Eine besondere Bindegewebestruktur, welche eine Anordnung der Naevuszellen in Strängen und Bändern bewirkt, zeigt sich auch deutlich im versilberten histologischen Präparat (vergleiche Abb.1). Diese besonderen Strukturen werden nach JADASOHN (13) und MASSON (zitiert nach LEVER, 14) als "lames foliacées" oder "neuroid tubes" bezeichnet. Makroskopisch wird jetzt eine Verbuckelung der Oberfläche das klinische Korrelat sein.

Im Zusammenhang damit kann REUSE (22) zitiert werden, der auf die Veränderungen an der Oberfläche für eine makroskopische Diagnostik großen Wert legt. Er konstatiert, daß alle flachen, meist wenig stark pigmentierten Veränderungen eher der Gruppe der Junktionsnaevi zugeordnet werden können. Bei prominenter, teils zystisch-gebuckelten Pigmentflecken, die oft intensiv pigmentiert erscheinen, wird häufiger ein Compoundnaevus vorliegen. Schließlich lassen erhabene, papillomatöse Formationen auf einer subepithelialen, also korialen Naevus schließen. Es fragt sich

jedoch, ob bei dem sehr mannigfaltigen Bild immer im Einzelfall eine solche Unterscheidung getroffen werden kann. Haare auf der Oberfläche eines Pigmentfleckes sollten nach REESE (22) eher für einen Naevus pilosus ohne junktionale Aktivität und mit intradermaler Ausbreitung sprechen. Solche gutartigen Pigmentnaevi sind allerdings an der Konjunktiva selten zu finden.

Außer den oben beschriebenen zystischen Formationen unterscheidet sich histomorphologisch der Pigmentnaevus der Konjunktiva von dem der Haut durch das Auftreten von drüsenartigen Gebilden des Epithels, welche von REESE (22) auch als "pseudoepitheliomatöse Umwandlungen" beschrieben wurden. Diese sich in das Korium erstreckenden Epithelformationen fand er in zwei Drittel seiner Untersuchungen. Ebenso konnte er bei 50 % seiner Fälle von konjunktivalen Pigmentnaevi Becherzellen im Epithel entdecken.

Was die Häufigkeit der junktionalen Aktivität betrifft, so fand REESE (22) für die konjunktivalen Pigmentnaevi eine junktionale Aktivität bei 95 % der Patienten mit epibulbären Tumoren, während auf der Lidkante lokalisierte Formen in 90 % eine junktionale Aktivität vorwiesen. In unserer Sammelstatistik ist die junktionale Aktivität bei insgesamt 63 von 72 gutartigen Naevi zu verzeichnen, was einen Prozentsatz von 88 ergibt. Von der eigenen Kasuistik erscheinen 7 Compoundnaevi und ein Junktionsnaevus, sodaß bei dieser kleinen Zahl alle Pigmenttumore eine junktionale Aktivität gezeigt haben.

Betrachten wir das Auftreten der verschiedenen Pigmentnaevi in ihrer Verteilung auf Altersgruppen (vergleiche Tab. IV), so

fällt auf, daß 50 % der Compoundnaevi bis zum 15. Lebensjahr, also vor der Pubertät entstanden sind oder angeboren (8,6 %) waren. Nach dem 15. Lebensjahr sind keine Junktionsnaevi aufgetreten. Andererseits fanden wir keinen koralen Naevus, der vor dem 25. Lebensjahr aufgetreten war. Interessant sind die Beobachtungen von ALLEN (3) hinsichtlich einer Verteilung von Hautnaevi nach Altersgruppen. Er fand vor der Pubertät in 98 % seines Patientenguts Compoundnaevi und postpubertär nur noch bei 12 %. Ein Vergleich mit unserer Statistik für die konjunktivalen Pigmentnaevi (vergleiche Tab. III) zeigt, daß 80 % der Pigmentnaevi bis zum 15. Lebensjahr und noch 75 % danach als Compoundnaevi gefunden wurden. Damit ergibt sich ein etwas unterschiedliches Verhalten des Compoundnaevus als dermale und konjunktivaler Tumor. Offensichtlich existiert die konjunktivale Form des Compoundnaevus noch längere Zeit jenseits des 15. Lebensjahres, während der dermale Compoundnaevus nach ALLEN (3) in der Zeit nach der Pubertät in seiner Häufigkeit abnimmt. Lediglich für Naevi an der Planta pedis, Palma manus und am Genitale, die erfahrungsgemäß mehr zur Malignität neigen, konnten ähnliche Verhältnisse wie beim konjunktivalen Naevus aufgedeckt werden (REESE, 22, LUND, H.Z., 15).

Bevor auf klinische Betrachtungen näher eingegangen wird, muß noch das wichtige Kapitel der Dignität von Pigmentnaevi der Konjunktiva besprochen werden. Auch hier drängt sich ein Vergleich zum malignen Pigmenttumor der Haut auf. Außer dem Auftreten einer junktionalen Aktivität, die auch nach unseren Beobachtungen schon entsprechend ihrer großen Häufigkeit kein Kriterium der

Entstehung aus	Pigment- naevus	Praecancer. Melanose	Cancer. Melanose	de novo
BECKER (1949)	25 %	75 %	-	-
LEDERMAN (1964) (zit. n. BONIUK)	13 %	27 % 42 %	15 %	45 %
REESE (1955)	22 %	28 %	50 %	
BONIUK	20 %	40 %		40 %
HOGAN	6 %	19 %		75 %
REESE (1963)	25 %	50 %		25 %
Eigene	22 %	22 %		56 %

Tab. VI: Entstehungsmodus von malignen Melanomen.

Häufigkeitsverteilung im Untersuchungsmaterial
anderer Autoren.

Malignität darstellen kann, sind es vor allem zytomorphologische Kriterien, die LEVER (14) und GANS und STEIGLEDER (10) in den Vordergrund stellen. Beim malignen Melanom zeigen die Naevuszellen (Melanomzellen) vakuolisierte Bezirke mit irregulären Kernstrukturen, vergrößerte Nukleoli und Mitosen, wobei zusätzlich Tumorriesenzellen zu sehen sind. Die eben erwähnten Autoren sprechen dann von kuboidzelligen, globoalveolären und spindelligen Strukturen. Histomorphologisch hat BECKER (5) 1949 für maligne Melanome der Haut 3 Typen einer diagnostischen Klassifizierung vorgeschlagen:

Typ A mit intraepithelialer Segregation von Melanomzellen,
Typ B mit Infiltration in das intradermale Gewebe,
Typ C mit neurofibromatösen Strukturen.

Das Auftreten von Melanophagen und die entzündliche Begleitreaktion sind fakultative diagnostische Kriterien, die REESE (22) auch in 20 % der gutartigen Pigmentnaevi vorgefunden hat.

Gehen wir nun auf die Häufigkeit der malignen, konjunktivalen Pigmenttumoren bzw. der Entartung gutartiger Pigmentnaevi über, so haben wir in der eigenen Kasuistik keinen Fall eines malignen Wachstums und in der Sammelstatistik unter 83 Beobachtungen 9 maligne Melanome und zwei Fälle einer praecancerösen Melanose. Eine tabellarische Zusammenstellung (Tab. VI) aus der Literatur zeigt, daß nach LEDERMAN (zitiert nach BONIUUK, 6) 45 % der malignen Melanome de novo entstehen. Weitere 42 % sind aus einem praecancerösen Vorstadium (praecanceröse Melanose, Melanocarcinoma in situ) und canceröser Melanose (oberflächliches Melanom, Stadium II A) hervorgegangen, während 13 % aus einem Naevus entartet sein sollen. HOGAN (12) ermittelte aus 12 Fällen ein aus

einem Naevus und 3 aus praecanceröser Melanose entstandene maligne Melanome. In einer anderen Statistik eruierte LEDERMAN für maligne, epibulbäre Melanome folgende Entstehungsarten: 9 aus Naevus, 18 aus praecanceröser Melanose, 10 aus cancerösem Vorstadium und 30 de novo. REESE (22, bzw. 22b) macht ähnliche Feststellungen, so daß gesagt werden kann, daß die Auffassungen hinsichtlich einer Entstehung de novo auseinander gehen, während ein Hervorgehen aus der praecancerösen Melanose von den meisten Autoren fast gleich häufig verzeichnet wird.

Betrachten wir die Pigmenttumoren aus klinischer Sicht, so ist in unserem Untersuchungsgut aufgefallen, daß bei den gutartigen Pigmentgeschwülsten der temporale Limbus bevorzugt befallen war. Danach folgten der Häufigkeit die Karunkel und der nasale Limbus, während das maligne Melanom in 5 von 9 Fällen im temporalen Lidwinkel gefunden worden ist. Vergleiche mit der Literatur hinsichtlich der Lokalisation von Pigmenttumoren waren leider nicht möglich, da Angaben zur Lokalisation zumindest in den größeren Statistiken nicht näher aufgeführt sind. Der koriale Naevus trat nach unseren allerdings diesbezüglich spärlichen Beobachtungen (9 Fälle) gehäuft an der Lidkante und Karunkel auf. In unserer Kasuistik fanden sich zwei Karunkelnaevi und in der Hälfte der Fälle eine Lokalisation am temporalen Limbus, was gut mit der Beobachtung anhand der Sammelstatistik mit einem bevorzugten Befall des temporalen Limbus zusammenpaßt.

Ein Vergleich mit malignen Melanomen der Chorioidea, die vorwiegend aus Naevi hervorgehen sollen (zu 73 %) zeigt, daß auch von Tumoren an hinteren Augenabschnitten die temporalen und nasalen Bereiche (zu 51 % bzw. 31 %) bevorzugt befallen sind

(NAUMANN, YANOFF und ZIMMERMAN, 21, 30, 30a). DVORAK-THEOBALD (1937-7) diskutiert hier eine Entstehung aus proliferierenden Schwannschen Zellen der Nervenscheiden hinterer Ciliarnerven.

Als lokalisatorische Besonderheit berichtet SCHOFIELD (25) über ein malignes Melanom der Cornea. Er konnte aus der Literatur hierfür 7 weitere Fälle zitieren. Von uns wurde diese offensichtlich seltene Lokalisation nicht beobachtet. Für die Genese dieser Formen mißt REESE (22) den Schwannschen Zellen cornealer Nervenfasern eine besondere Bedeutung zu. BLONDIS konnte Melanoblasten im cornealen Epithel finden.

Während auf die Altersverteilung schon im Hinblick auf die Häufigkeit der funktionalen Aktivität kurz eingegangen worden ist, soll noch die Latenz zwischen der ersten Beobachtung des Tumors und der Entfernung des Tumors diskutiert werden. Vergleicht man Tab. III und Tab. IV, so treten -wie schon oben erwähnt- die Naevi mit funktionaler Aktivität (Junktionsnaevus und vor allem Compoundnaevus) in jedem Lebensalter auf und werden dann nur noch als Compoundnaevus oder korialer Naevus nach dem 25. bis 30. Lebensjahr verifiziert. Für das maligne Melanom liegen alle Beobachtungen jenseits des 35. Lebensjahres mit einer Anhäufung nach dem 70. Lebensjahr. Ein Fall von praecanceröser Melanose wurde vor dem 35. Lebensjahr beobachtet, wobei die Latenz 3 Jahre betragen hat. Für die Mehrzahl der in unserer Statistik allerdings in nur geringer Zahl vorkommenden malignen Melanome liegt die Latenz unter 4 Jahren und nur bei 3 Patienten zwischen 10 und 13 Jahren. Daraus liegt der Schluß nahe, daß sich das maligne Melanom im allgemeinen wesentlich rascher als die anderen

Pigmenttumoren entwickelt und daß 3 Fälle mit langer Latenz eventuell aus einem zunächst gutartigen Pigmenttumor hervorgegangen sind. BONIUK (6) ermittelte eine durchschnittliche Latenz von 5 bis 10 Jahren für die malignen Melanome der Konjunktiva.

Zur Prüfung von hormonellen Einflüssen auf die Entstehung und Umwandlung von Pigmentnaevi wurde auch eine Unterteilung nach Geschlecht und Altersgruppen vorgenommen. Betrachten wir das Alter der Patienten beim Auftreten der Tumoren, so sind bei männlichen Patienten Compoundnaevi vorwiegend vor der Pubertät entstanden, während die koriale Naevi erst nach dem 65. Lebensjahr aufgetreten sind. Bei den weiblichen Patienten zeigte sich für die Manifestation von Compoundnaevi eine zweite Anhäufung um das 50. Lebensjahr. Koriale Naevi waren hier zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr bei einer jedoch geringen Fallzahl entstanden. Bedeutende Schlüsse hinsichtlich bestimmter Hormoneinflüsse als Auslösefaktor, wie sie JADASOHN (13) diskutiert, konnten aus dieser Zusammenstellung nicht gezogen werden. Offenbar kann sich das klinische Bild des Naevus unter der Gravidität ändern. So ist in einem der klinischen Berichte erwähnt, daß ein Compoundnaevus während der Schwangerschaft eine deutliche Zunahme an Pigmentation und Größe bei schon länger bestehendem Pigmentfleck gezeigt hat.

Aus unseren Beobachtungen des zeitlichen Ablaufs und des Lebensalters kann ein phasenhaftes Wachstum für alle Pigmentnaevi angenommen werden, worauf REESE (22) hingewiesen hat. So durchläuft jeder Pigmentnaevus als erstes Stadium die Form des Junctionsnaevus, um dann durch Abtropfung in den Compoundnaevus über-

zugehen und schließlich als ruhender Naevus ohne junktionale Aktivität sein drittes Stadium, den korialen Naevus, zu erreichen.

Als makroskopische Auffälligkeit maligner Formen des konjunktivalen Pigmenttumors kann gesagt werden, daß eine vermehrte Injektion nutritiver Gefäße oder eine entzündliche Hyperämie auf Malignität hinweisen können, ohne daß sichere Merkmale der Malignität im Frühstadium vorliegen müssen. Progrediente Stadien des malignen Melanoms können durch exophytisches Wachstum (vergleiche Abb.6) oder Ulzeration der Oberfläche erkannt werden. Auch kommt Metastasierung in Betracht. Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung sei das intraoculäre maligne Melanom angeführt, welches durch infiltratives, penetrierendes Wachstum durch die Sclera einen konjunktivalen Pigmenttumor vortäuschen kann (BONIUK, 6).

Wie unsere Kasuistik erläutert, können differentialdiagnostisch auch ein Dermoid der Konjunktiva, metaplastische Knochenbildungen oder ein tubuläres Adenom in Betracht kommen. REESE (22) nennt zudem zur differentialdiagnostischen Erwägung das pigmentierte Papillom, Basalzellpapillom, Lymphom, Neurofibrom, Xanthom, senile Keratose, Bowens disease und Histiozytom.

Therapie

REESE (22) schlägt für jegliche Pigmentveränderung der Konjunktiva und des Lides die prophylaktische Excision vor. Indikation sind für ihn vor allem eine Vergrößerung, Pigmentveränderungen und ernährende Gefäße am Pigmentfleck. Auch bei besonderer Lokalisation durch dauernde Irritation gefährdete Pigmentflecke

zum Beispiel an der Karunkel und solche mit entzündlicher Reaktion sollten excidiert werden. Obwohl die partielle Excision (z. B. Probeexcision) ein malignes Wachstum nicht induzieren soll, rät er dennoch zur vollständigen Excision. Bei extensiv gewachsenen, malignen Formen ist die Exenteration der Orbita einer Enucleation des Bulbus vorzuziehen, da durch hämatogene und lymphogene Metastasierung nächste Augenregionen z. B. Lid, Karunkel betroffen werden können. Nach REESE (22) spricht gegen die Bestrahlung von Pigmentnaevi, daß sie strahlenresistent sind und eine Bestrahlung das Freisetzen von Pigment provozieren kann. Maligne Melanome sollen strahlensensibler sein (LEDERMAN, zitiert nach BONIUK, 6), weshalb in diesen Fällen eine Strahlentherapie diskutabel wird. SCHERER (24) schlägt eine lokale Strontium 90 - Applikation, abgestufte Weichstrahltherapie oder nickelgefiltertes Radium (nach NOTTER) für die Bestrahlung epibulbärer Melanome vor.

Prognose

Die Prognose der benignen Pigmentnaevi der Konjunktiva erscheint bei totaler Excision gut. So konnte bei keinem der von uns beobachteten Fällen ein Rezidiv festgestellt werden. Man kann also davon ausgehen, daß in unverdächtigen Fällen die totale operative Entfernung des Tumors eine optimale Therapie darstellt.

Prognostisch sind nach dem PACKs - Report (zitiert nach REESE, 22) die malignen Melanome der Konjunktiva mit denjenigen der Haut vergleichbar. Metastasierungen sollen jedoch erst im späteren Stadium auftreten, wodurch die Prognose günstiger werden kann (ZIMMERMAN, 31).

Klinische Leitsätze

Auf Grund unserer Untersuchungen erscheinen folgende Gesichtspunkte für die Beurteilung von konjunktivalen Pigmenttumoren wichtig:

1. Pigmenttumoren, die vor dem 25. Lebensjahr vorzufinden sind, erweisen sich vorwiegend als gutartige Pigmentnaevi vom Typ des Junktionsnaevus, welcher meist schon vor der Pubertät diagnostiziert wurde, oder als Compoundnaevi.
2. Nach unserem Untersuchungsgut sind Pigmenttumoren, die nach dem 30. Lebensjahr auftreten, häufig koriale Naevi oder maligne Melanome.
3. Maligne Melanome haben überwiegend eine kurze Latenz. Lange Beobachtungszeiten können für eine offensichtlich seltene maligne Entartung eines Pigmentnaevus sprechen.
4. Nach unserer Erfahrung finden sich maligne Melanome häufiger im temporalen Lidwinkel, während eine Lokalisation an Lidkante und Karunkel eher für einen korialen Naevus sprechen kann.
5. Pigmenttumoren der Cornea sollten grundsätzlich als maligne gelten.
6. Eine totale Excision von Pigmentveränderungen erscheint in jedem Fall angezeigt, da verbindliche Merkmale eines malignen Wachstums nur bei fortgeschrittenen Tumorstadien klinisch vorliegen und derzeit nur die pathologisch-histologische Diagnose die Dignität aufklären kann.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 11 klinisch als Tumor imponierenden Veränderungen der Konjunktiva handelte es sich in 8 Fällen um gutartige Pigmentnaevi, deren Histopathologie als Junktionsnaevus, Compoundnaevus oder koriale Naevus gegenüber kongenitalen Gewebsmißbildungen (tubuläres Adenom, Dermoid, versprengte Knocheninsel) abgegrenzt wird. Unter Diskussion der einzelnen Diagnosegruppen wird auf das Gesamtbild und insbesondere die junctionale Aktivität näher eingegangen. Dabei zeigt sich, daß abgesehen von adenoid-zystischen Veränderungen beim konjunktivalen Naevus ein Vergleich mit entsprechenden Tumoren der Epidermis zulässig erscheint.

An 83 Pigmenttumoren aus der Augenklinik der Universität München aus den Jahren 1969 bis 1971 werden in einer statistischen Erfassung der makroskopische und mikroskopische Befund, die Lokalisation und die Alters- und Geschlechtsverteilung zusammengestellt. 9 Fälle eines malignen Melanoms und zwei Fälle einer praecancerösen Melanose geben Veranlassung, auf Kriterien der Dignität näher einzugehen.

Nach Diskussion der Pathogenese ergeben sich vor allem aus der statistischen Erfassung klinische Leitsätze, welche hinsichtlich der Latenz, des Lebensalters und der Lokalisation für die klinische Diagnose, die Therapie und die Prognose von Bedeutung sein können.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLEN, A.C.
SPITZ, S.: A reorientation of the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas.
Cancer 2, 28, (1949)
2. ALLEN, A.C.: Malignant melanoma.
Cancer 6, 1, (1953)
3. ALLEN, A.C.: Skin.
in: W.A.D. Anderson: Pathology, S.1654
St. Louis: C.V. Mosby Company, 1971.
4. BARISHAK, Y.R.: In vitro behavior of the pigmented cells of the retina and uvea of the adult human eye.
Acta Ophth.(Kobenhavn), 38, 339, (1960)
5. BECKER, S.W.: Diagnosis and treatment of pigmented nevi.
Arch. of Dermat. a. Syph., 60, 44, (1949)
6. BONIUK, M.: Ocular and Adnexal Tumors, S.19
St. Louis: C.V. Mosby Company, 1964.
7. DVORAK-THEOBALD, G.: Neurogenic origin of chorioideal sarcoma.
Arch. Ophth., 18, 971, (1937)
8. FITZPATRICK, T.B.
MIYAMOTO, M.: The evolution of concepts of melanin biology.
Arch. Dermat., 96, 305, (1967)
9. FITZPATRICK, T.B.
ZELLER, R. u.a.: Ocular and dermal melanocytosis.
Arch. Ophth., 56, 830, (1956)
10. GANS, O.
STEIGLEDER, G.: Normale und pathologische Anatomie der Haut, S. 103 ff.
Berlin: Springer Verlag, 1964.
11. GOTTRON, H.A.
SCHÖNFELD, W.: Dermatologie und Venerologie, S. 6 ff.
Stuttgart: G. Thieme Verlag, 1961.

12. HOGAN, M. J. Ophthalmic Pathology, atlas and
ZIMMERMAN, L. E.: textbook, S. 257
Philadelphia - London: W.B. Saunders Co.,
1962.
13. JADASOHN, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten, Bd. III/1, S. 568
Berlin: Springer Verlag, 1963.
14. LEVER, W. F.: Histopathology of the Skin, S. 700
Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1967.
15. LUND, H. Z. Melanotic tumors of the skin, S. 25, 72
KRAUS, J. M.: Washington, D.C.: Armed forces institut
of pathology, 1956.
16. LUND, O. - E. Das maligne Melanoblastom der Uvea
KERSTING, G.: Ergebnisse einer vergl. Gewebeunter-
suchung.
A.v.Graefe Arch., 174, 72, (1967)
17. MANN, I.: The Development of the Eye.
New York: Grune a. Stratton, 1969.
18. MASSON, P.: Pigment Cells in Man.
in: Gordon, M. (ed.): The Biology of
Melanomas, vol. IV, S. 1
New York: Academy of Sciences, 1948.
- 18a. MASSON, P.: My conception of cellular nevi.
Cancer 4, 9, (1951)
19. MIESCHER, G.: Die Entstehung der bösartigen Melanome
der Haut.
Virchows Archiv, 264, 86, (1927)
20. MIYAMOTO, M. On the nature of the pigment in retinal
FITZPATRICK, T. B.: pigment epithelium.
Science, 126, 449, (1957)
21. NAUMANN, G. Histiogenesis of Malignant Melanomas of
YANOFF, M. the Uvea.
ZIMMERMAN, L. E.: I. Histopathologic characteristics of
nevi of the chorioidea and ciliary body.
Arch. Ophth., 76, 781, (1966)

22. REESE, A.B.: Tumors of the Eye, S. 316
New York: Hoeber Medical Division,
Harper and Row, P., 1963.
- 22a. REESE, A.B.: Association of uveal nevi with skin nevi.
Arch. Opth., 48, 48, (1953)
- 22b. REESE, A.B.: Precancerous and cancerous melanosis
of the conjunktiva.
American J. o. Opth., 39, 96, (1955)
23. REESE, A.B. The culture of uveal melanomas.
EHRlich, G.: American J. o. Opth., 46, 163, (1958)
24. SCHERER, E.: Strahlentherapie, S. 142
Stuttgart: G. Thieme Verlag, 1967.
25. SCHOFIELD, P.B.: Nonpigmented intraepithelial melanom
of the cornea.
British J. o. Opth., 42, 99, (1958)
26. SCHIECK, T. Kurzes Handbuch der Ophthalmologie,
BRÜCKNER, A.: Bd. I, S. 476, - Bd. IV, S. 1, 159
Berlin: Springer Verlag, 1930/31.
27. SPITZ, S.: Juvenile melanoma.
American J. o. Pathology, 24, 591, (1948)
28. WALLOW, I. Proliferation of the retinal pigment
TS' O, M.: epithelium over malignant chorioideal
tumors.
American J. o. Opth., 73, 914, (1972)
29. VELHAGEN, K.: Der Augenarzt, S. 249
Leipzig: Thieme Verlag, 1964.
30. YANOFF, M. Histiogenesis of Malignant Melanomas of
ZIMMERMAN, L.E.: the Uvea.
II. Relationship of uveal nevi to malign-
ant melanomas.
Cancer 20, 493, (1967)

- 30a. YANOFF,M.
ZIMMERMAN,L.E.:
Histiogenesis of Malignant Melanomas of
the Uvea.
- III. Relationship of congenital ocular
melanocytosis and neurofibromatosis to
uveal melanomas.
- Arch. Ophth., 77, 331, (1967)
31. ZIMMERMAN,L.E.:
Ophthalmic Pathology.
in: W.A.D. Anderson: Pathology, S. 1002
St. Louis: C.V. Mosby Company, 1971.
32. ZIMMERMAN,L.E.:
Correspondence (cancerous melanosis).
Arch. Ophth., 76, 307, (1966)

LEBENS LAUF

Als Sohn des Ing. stud. Hans Felenda und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Grüne, wurde ich, Manfred-Raymond Felenda, am 13. August 1949 in Recklinghausen geboren.

Nachdem ich 1956 in Esslingen in die Grundschule eingetreten war, besuchte ich ebendort ab 1960 das humanistische Georgii-Gymnasium, wo ich im Juni 1968 das Abitur mit großem Latinum bestand.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen das Studium der Naturwissenschaften. Ab Sommersemester 1969 bin ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München immatrikuliert. Nach zweisemestrigem Veterinärmedizinstudium konnte ich sofort im dritten Semester Humanmedizin weiterstudieren und werde im Anschluß an das Sommersemester 1974 das medizinische Staatsexamen ablegen.

